

Aus der I. Medizinischen Klinik der Johannes Gutenberg
Universität Mainz (Dir. Prof.Dr. H.P. Wolff)

DEXTRAN 40 (RHEOMACRODEX^R) BEI PATIENTEN MIT
NORMALER UND EINGESCHRÄNKTER NIERENFUNKTION

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde der
Johannes Gutenberg Universität Mainz, den Medizinischen
Fachbereichen

vorgelegt von
Wilhelm Kirch
aus Koblenz

Mainz 1974



Fachbereichsdekan : Prof. Dr. J. Fischer

Referent : Prof. Dr. D. Höffler

Korreferent : Prof. Dr. H.P. Wolff

Tag der mündlichen Prüfung: 26.06.1974

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I EINLEITUNG UND FRAGENSTELLUNG

II LITERATUR

Wissenschaftstheorie der Soziologie

Methodologie des Erhebens als Platten-
erhebungsmethode

Methodologie des Erhebens

zum Vergleich

Brigitte

Methodologie und methodologische
Ergebnisse

Methodologie des Erhebens

III Grundbegriffe

1) Personen

Personen und Warenfunktion des
Erhebens

2) Materie

Materialien

Stoffe, Stoffe, Stoffe

Aufbau und Struktur

3) Ergebnisse

Ergebnisse und Ergebnisse von Erhebungen

Ergebnisse zu verschiedenen
Ergebnissen

Ergebnisse und Ergebnisse

Ergebnisse und Ergebnisse mit dem
Ergebnis der Ergebnisse

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
I	EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG
	1
II	LITERATUR
	3
	Molekularstruktur der Dextrane
	3
	Entdeckung des Präparates als Plasma-
	ersatzstoff
	4
	Stoffwechsel des Dextrans
	6
	Die Wirkung auf die Niere
	7
	Rheologie und antithrombotischer
	Effekt
	9
	Nebenwirkungen des Medikaments
	9
III	EIGENE UNTERSUCHUNGEN
	11
A)	Patienten
	11
	Anzahl und Nierenfunktion der
	Probanden
B)	Methode
	14
	Vorgehen
	14
	51-Cr-EDTA-Methode
	15
	Anthronmethode
	15
C)	Ergebnisse
	19
	Eliminationsverhalten von Dextran 40
	19
	Serumspiegel zu verschiedenen
	Zeitpunkten
	25
	Verteilungsvolumen
	27
	Beziehung zwischen GFR und Dex-
	tran 40 Halbwertszeit
	30

	Beziehung Totalclearance Dextran zu ^{51}Cr -EDTA	38
	Dextran 40 im Urin	42
	Übersichtstabelle	45
IV	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	47
	Vergleich des Dextran 40-Eliminations- verlaufs zwischen Nierengesunden und Niereninsuffizienten	47
	Dextran 40 im Extrazellulärraum	47
	Ausscheidung des Medikamentes	49
	Verlängerung der Elimination bei Niereninsuffizienten	50
	Dextran 40-Menge im Urin von Nieren- insuffizienten	51
	Beziehung zwischen Dextran 40 Halb- wertzeit und Serumkreatinin	53
V	ZUSAMMENFASSUNG	54
VI	LITERATURVERZEICHNIS	55

I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Der Plasmaersatzstoff Rheomacrodex ist ein Dextranpräparat mit einem mittleren Molekulargewicht von ca. 40.000. Dieser sogenannte Plasmaexpander wird vorwiegend zur Behandlung des Volumenmangelschocks und zur Verbesserung der Mikrozirkulation eingesetzt (Ahnefeld, Halmagyi und Ueberla (3), Ashwin und Jaques (9)).

Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend über die Nieren (Arturson und Wallenius (8), Armstrong et al. (6), Bloom (13), Gropper et al. (33), Howard, Teng und Loeffler (40), Oeff (55)). Nur ein kleiner Teil wird über den Magen-Darmtrakt ausgeschieden (Aberg, Bloom und Hansson (1)) und ein bestimmter Anteil wird enzymatisch abgebaut (Ammon (4)).

Da Dextran 40 vorwiegend renal eliminiert wird, sollte man erwarten, daß bei eingeschränkter Nierenfunktion die Ausscheidung verzögert und die Eliminationshalbwertszeit verlängert ist. Ein Ziel dieser Arbeit ist es deshalb, die Beziehung zwischen Dextran-40-Halbwertszeit und glomerulärer Filtrationsrate darzustellen. Möglicherweise könnten sich daraus Konsequenzen für die Dosierung ergeben.

Das hieße zum Beispiel, daß Dextran 40 bei eingeschränkter Nierenfunktion in reduzierter Dosis oder mit größerem Dosierungsintervall gegeben werden müßte.

Diese Frage der Dosierungsrichtlinien für Rheomacrodex bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist gerade in der Nephrologie von besonderem Interesse, weil Dextran 40 u.a. zur Verhütung von Blutgerinnselbildungen im Shunt eingesetzt wird, zum anderen aber bei einer Überdosierung zu Nebenwirkungen wie erhöhter Blutungsbereitschaft führen kann (Carbone (18), Adelson (2)).

Zweitens interessierte uns die Art der Elimination von Dextran 40 und ihre Beziehung zur Nierenfunktion. So könnte man sich beispielsweise vorstellen, daß nur bei einem bestimmten Clearancebereich die Elimination exponentiell erfolgt, sonst aber mit einer anderen Form der Elimination gerechnet werden müßte.

Drittens wollten wir feststellen, ob das aus dem Plasma filtrierte Dextran 40 im Urin der Patienten nach 12 Stunden vollständig oder nur zum Teil nachzuweisen ist.

Dabei interessierte wiederum der quantitative Unterschied zwischen Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion.

II. LITERATUR

Dextrane sind aus Glukosemolekülen aufgebaute hochmolekulare Polysaccharide, die durch Einwirkung des Fermentes Dextranase beim Wachstum von verschiedenen Stämmen des Bacterium Leuconostoc in saccharosehaltigen Medien entstehen. Rohdextrane mit einem Molekulargewicht von 10^7 bis 10^8 Millionen entstehen als Nebenprodukte in Zuckerraffinerien durch Zuckerrübensaft (Gruber (35)).

Als erste erkannten Grönwal und Ingelman (30) die Möglichkeit, Dextran als Plasmaersatzstoff zu verwenden und führten es in die Therapie ein. Heute reicht die Verwendungsmöglichkeit der Dextrane weit über die des Volumenersatzmittels hinaus. Zum Beispiel werden sie bei Beinvenenthrombosen, zur Förderung der Mikrozirkulation und Verbesserung der arteriellen Hirndurchblutung sowie zur Shuntprophylaxe therapeutisch eingesetzt. Grönwal (31) war es auch, der 1957 die Forderungen, die an eine künstliche kolloidale Infusionslösung zu stellen sind, folgendermaßen definierte:

1. Die Molekülgröße des Kolloids soll so bemessen sein, daß sich ein adäquater kolloidosmotischer Effekt erzielen läßt.
2. Der kolloidosmotische Druck der Lösung soll in derselben Größenordnung liegen wie derjenige von Plasma.
3. Die Viskosität soll ungefähr derjenigen von Blut entsprechen.
4. Die Lösung darf im Organismus nicht dauernd gespeichert, sondern soll vollständig ausgeschieden und abgebaut werden.
5. Sie darf keine toxischen Eigenschaften aufweisen.
6. Sie muß bei einer Konzentration, die einen adäquater therapeutischen Effekt garantiert, eine genügend lange

Verweildauer haben.

7. Sie darf keine allergischen oder pyrogenen Reaktionen hervorrufen.
8. Sie darf nicht antigen sein und soll keine Sensibilisierung hervorrufen.
9. Sie soll im Autoklaven sterilisiert werden können.
10. Sie muß serienmäßig mit konstanten, genau bekannten Eigenschaften technisch einfach herzustellen sein.
11. Sie muß lange haltbar und auch bei Temperaturschwankungen stabil sein.

Das amerikanische National Research Council erweiterte 1963 diese Bedingungen (54) noch um einige Punkte.

90 % der Moleküle bei den heute verwendeten Dextranpräparaten besitzen eine - 1,6 Glycosidbindung, beim Rest handelt es sich nur um 1,3-Verknüpfungen. Dextranmoleküle verhalten sich neutral, in Lösung sind sie hydratisiert (Ingelman und Siegbahn (43)).

Als wichtigste Dextranpräparate sind heute in der Bundesrepublik Deutschland im Handel:

1. Macrodex^R mit einem Molekulargewicht von 60.000, wobei das Molekulargewicht der niedermolekularen Fraktion über 25.000 und das der Spitzenfraktion unter 110.000 liegt.
2. Rheomacrodex^R, das wir in der vorliegenden Untersuchung einsetzten, hat ein mittleres Molekulargewicht von ca. 40.000.

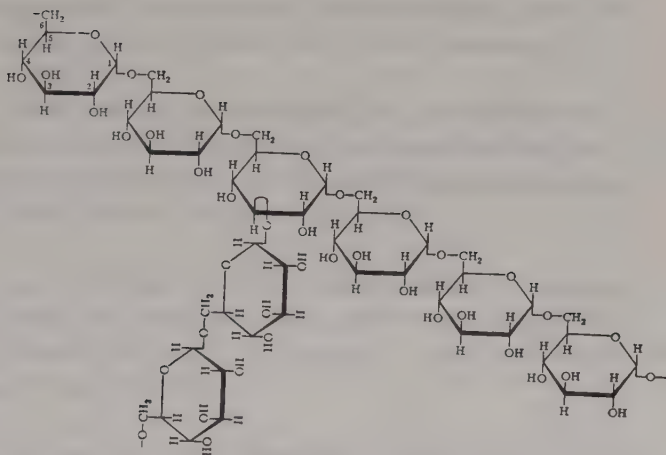


Abbildung 1:

Strukturformel von Dextran: Fragment eines Moleküls
(aus Grönwal und Ingelman (29))

In der Literatur wird Macrodex^R - hergestellt von der Firma Knoll AG, Ludwigshafen - auch als Clinical Dextran oder Dextran 60 und Schwedisch-Amerikanisches Dextran bezeichnet. Rheomacrodex^R wird Dextran 40 bzw. LMWD-Dextran (low molecular weight Dextran) genannt.

Im weiteren Verlauf der Arbeit sprechen wir von Dextran 40. Beide Medikamente - Macrodex^R und Rheomacrodex^R - werden mit verschiedenen Zusätzen an Elektrolyten, Glucose und Sorbit hergestellt.

Eine ausführliche Darstellung über die Kompatibilität von Dextran mit anderen Medikamenten und mit den wichtigsten klinisch-chemischen Untersuchungsmethoden geben Smith (66) und Appel (5).

Für den Volumeneffekt des Plasmaexpanders Dextran ist neben der Konzentration sein Molekulargewicht von großer Bedeutung. So bindet 1 g Dextran 40 ca. 30 ml Wasser (Hint (38)).

Zum Stoffwechsel des Präparates wurde schon in der Einleitung gesagt, daß es zum größten Teil durch die Nieren ausgeschieden wird, wobei die Nierenschwelle der Substanz bei einem Molekulargewicht von ca. 50.000 liegt (Armstrong et al. (6), Arturson und Wallenius (8), Bloom (13), Gropper et al. (33), Howard, Teng und Loeffler (40), Oeff (55), Ricketts et al. (59), Rozenberg et al. (61), Wallenius (71)).

Andere Autoren wie Aberg (1) und Schmidt (63) stellten fest, daß ein kleiner Prozentsatz über den Magen-Darmtrakt ausgeschieden wird. Das restliche Dextran wird durch eine Dextranase abgebaut, die Ammon (4) beim Menschen in Leber, Milz und Niere nachgewiesen hat.

Nach Arturson (7) werden bei normaler Nierenfunktion in 6 Stunden 60 %, in 24 Stunden 70 % des zugeführten Dextran 40 eliminiert.

Die renale Elimination erfolgt molekulargewichtsabhängig, das heißt, daß Dextran 40 schneller ausgeschieden wird als Dextran 70 zum Beispiel.

Rheomacrodex^R erwies sich als ausgesprochen gut nierenverträglich. Eine Vielzahl von toxikologischen und klinisch-experimentellen Arbeiten, die über die Anwendung von niedermolekularem Dextran bei verschiedenen Indikationen berichten, ergaben keine Beeinträchtigung der Nierenfunktion; oft wurde die gute renale Elimination hervorgehoben (Bouma (16), Hueguenard (41), Mainardi et al. (50), Zimmermann (73)).

Manche Autoren beobachteten ausgesprochen protektive Eigenschaften von Dextran 40 auf die Niere. Atik (10) behandelte 150 zum Teil schon anurische Patienten mit Dextran 40, dabei traten keine Komplikationen auf.

Auch bei sehr hoher Dosierung wurden keine schädlichen Nebenwirkungen des Präparates gesehen. So berichtet Nastorg (53) von einer älteren Frau, der in 44 Tagen 44 l 10%iges Dextran 40 infundiert wurden, ohne daß irgendwelche Schäden bemerkt wurden.

Die bei hoher Dosierung auftretende Viskositätszunahme im Urin soll durch eine Dilatation der Nierentubuli kompensiert werden (Arturson (8)).

Wallenius (71), Cora et al. (19), Bergström et al. (11) und Klütsch et al. (46) stellten fest, daß die Kreatinin- und Inulinclearance nicht beeinflußt wird, während die PAH-Clearance zunimmt.

Die rheologische und antithrombotische Wirkung von Rheomacrodex führt u.a. zu seiner Verwendung innerhalb nephrologischer Indikationsbereiche. So werden z.B. Hämodialysepatienten mit Dextran 40 behandelt, um Thrombosierungen des Shunts zu verhindern. Thromboembolische Komplikationen sinken im allgemeinen Krankengut nach Koekenberg (4) auf ein Fünftel.

Der antithrombotische Effekt tritt bei klinischen Dosen schon auf, ohne daß eine Veränderung der mit Standardmethoden meßbaren Gerinnungsfaktoren zu erkennen wären (Cox et al. (20)). Deshalb gibt es verschiedene, bis heute nicht gesicherte Theorien über den Wirkungsmechanismus auf das Gerinnungssystem:

1) Dextran 40 überzieht im Sinne eines 'Coating Effects' die Gefäßendothelien und Blutelemente mit einem dünnen Film und verhindert dadurch die Aktivierung von Kontaktfaktoren, welche normalerweise den Gerinnungsmechanismus auslösen (Bloom et al.(13)).

2) Die Dextranhülle neutralisiert das positive Potential, das an der Stelle einer Intimaläsion entsteht und setzt dadurch die Anlagerung von Blutzellen in diesen Gebieten herab (Bernstein (12)).

3) Die Thrombozytenaggregation und die Freisetzung von Plättchenfaktor 3 wird durch den Thrombozytenfilm gehemmt (Jacobaeus et al. (45)).

4) Dextran verhindert durch Verbesserung der Strömungsverhältnisse das Wachstum eines bestehenden Thrombus (Bergström, Gelin, Zederfeld (15)). Die Verdünnung des Blutes durch Dextrane und die damit verbesserten Strömungsverhältnisse faßt man unter dem Begriff Hämodilution zusammen.

Groth (34) hat gezeigt, daß mit 10%igem Dextran 40 eine gesteigerte Blutviskosität wirkungsvoll gesenkt wird.

Im Widerspruch zur vierten Theorie stehen die Befunde von Gruber, Bergentz und Gelin (36). Sie führen dagegen an, daß Albumin mit gleichem kolloidosmotischem Effekt keinen Schutz gegen das Auftreten von experimentellen Thromben gewährleistet.

Folgende hämodynamische Effekte von Dextran 40 wurden gemessen (Gruber (35)):

Das Herzminutenvolumen wird gesteigert

Der venöse Rückfluß wird erhöht

Der Blutdruck wird gehoben

Puls und peripherer Widerstand werden gesenkt

Die Pulsdruckamplitude wird vergrößert

Die Kreislaufzeit wird verkürzt

Die kapillare Durchblutung und damit die arterielle Perfusion wird verbessert.

Als Nebenwirkung von Dextranen sind in der Literatur bis etwa 1953 häufig allergische Reaktionen beschrieben worden, die sich klinisch als Urticaria, Fieber und Schüttelfrost manifestierten. Das berichteten u.a. Wilkinson (72), Turner et al. (69), Pulaski (56) und Maycock (52). Wenn man diese Arbeiten jedoch genau betrachtet, sieht man, daß die verwendeten Präparate meist aus einem anderen als dem heute für die Herstellung von Dextran verwendeten Bakterienstamm gewonnen wurden. Außerdem war damals das mittlere Molekulargewicht der Medikamente höher (Thorsen (68)).

Bei den heute im Handel befindlichen Dextranchargen kommen allergische Reaktionen sehr selten vor (Spielmann (67), Schneider (64)).

Eine weitere wichtige Nebenwirkung des Dextran 40 und eine Folge seines Einflusses auf die Blutgerinnung war bei Infusionen übermäßiger Mengen (4 bis 6 g/kg Körpergewicht) eine erhöhte Blutungstendenz (Long (49)). Bei normaler Dosierung (bis zu 2 g/kg Körpergewicht) trat dieser unerwünschte Effekt nicht auf (Raison (57), Martinowic und Melrose (51)).

Bei Hyperinfusion kann es selbstverständlich auch zu Hypervolämie kommen und bei Elektrolytmangel in der Folge zu Dehydratation.

Dextran 40 bewirkt aufgrund seiner 'disaggregierenden' Eigenschaften eine Beschleunigung der Senkungsreaktion. Eine 2,5%ige Lösung mit einem mittleren Molekulargewicht von 30.000 führt zu einer 80%igen Reduktion der Senkungsreaktion (Richter (58)).

Von einer 'osmotischen Nephrose' nach Dextranmedikation berichtete 1947 zum ersten Mal Goldenberg (27). Gloor (26) bewies, daß es dabei zu einer tubulären Vakuolisierung im histologischen Bild kommt, die aber auch erst nach Zufuhr hoher Dosen auftrat. Diese Veränderungen sind vorübergehend und führen nicht zur Beeinträchtigung der Nierenfunktion.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

A) Patienten

Wir untersuchten 36 Patienten der I. Medizinischen Universitätsklinik Mainz, deren glomeruläre Filtrationsrate zwischen 0 und 142 (ml/min) lag.

Wir legten Wert darauf, daß Personen mit normaler, mittelgradig- und stark eingeschränkter Nierenfunktion, also aller Clearancebereiche und innerhalb dieser in etwa gleicher Zahl, vertreten waren. Die folgende Tabelle 1 verdeutlicht dies:

GFR Bereich (ml/min)	Plasma- Kreatinin- Bereich (mg/100 ml)	n	51-Cr-EDTA-Totalclearance (ml/min)		
			X	SD	SEM
0-10	50 - 5,2	8	3,288	3,235	1,078
11-30	5,1- 2,5	4	22,066	6,252	3,609
31-60	2,5- 1,5	7	45,800	9,004	3,403
61-90	1,5- 1,1	10	75,520	9,482	2,999
91-142	1,1- 0,8	7	117,329	16,797	6,349

Tabelle 1:

Die Verteilung der Patienten (n) auf die einzelnen Clearancebereiche von 0 bis 142 (ml/min) . Mittelwert (X), Standardabweichung (SD) und Mittelwertstandardabweichung (SEM) der 51-Cr-EDTA-Totalclearances

Glomerulusfiltrat und Plasmakreatinin stehen in enger Beziehung (Höffler (39)).

Die Totalclearance hat die Dimension (ml/min), während die Clearance in (ml/min / $1,73 \text{ m}^3$) angegeben wird.

Unter den 36 Patienten waren 15 Frauen und 21 Männer. Die Männer waren zwischen 24 und 83, die Frauen zwischen 20 und 70 Jahre alt.

Für jeden Patienten wurde ein Protokoll angelegt, in dem folgende Daten aufgeführt wurden: Name, Alter, Größe, Gewicht, Diagnose der Grund- und Nebenerkrankungen, Blutdruck, kleines Blutbild mit Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Hb, HbE und Hämatokrit, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Elektrolyte mit Natrium, Calcium und Kalium, Harnsäure, i. S., Harnstoff i.S., Kreatinin i.S. und 51-Cr-EDTA-Clearance.

Folgende nephrologische Erkrankungen lagen bei unseren 36 Untersuchungspersonen vor (Tabelle 2): Acht Patienten hatten eine chronische oder subakute Pyelonephritis, fünf eine Glomerulonephritis, vier hatten im Stadium IV einer Herzinsuffizienz Nierenfunktionseinschränkungen, drei Patienten Steindiathesen, drei diabetische Glomerulosklerosen, zwei hatten ein Nephrotisches Syndrom, zwei eine Zystenniere und sieben Patienten waren nierengesund. Von den 36 waren vier Patienten einseitig nephrektomiert.

Von den acht Patienten im Clearancebereich von 0 bis 10 (ml/min) wurden sieben chronisch hämodialysiert. Sie erhielten die Dextran 40-Infusion an einem dialysefreien Tag.

Patienten	GFR (ml/min)	Plasma- Kreatinin (mg/100ml)	Diagnose
1 Kob	5,4	5,6	Chron.Pyelonephritis
2 Kno	10,8	3,2	Chron.Pyelonephritis
3 Hec	15,3	4,1	Chron.Pyelonephritis
4 Zel	44,3	1,9	Chr.Pyelon.bds.Schrumpfniere
5 Ack	63,0	1,6	Chron.Pyelonephritis
6 Kir	75,8	1,0	Chron.Pyelonephritis
7 Wei	82,7	1,3	Chr.Pyelon. re Nephrektomie
8 Sch	89,6	1,6	Chron.Pyelonephritis
1 Zeh	0,5	-	Glomerulonephritis
2 Nen	1,0	-	Glomerulonephritis
3 Was	2,1	-	Glomerulonephritis
4 Str	4,3	-	Glomerulonephritis
5 Brc	92,1	0,7	Postak. prolif. Glomerulonephr.
1 Die	23,1	2,3	Herzinsuffizienz IV
2 Kit	28,7	2,7	Herzinsuffizienz IV
3 Sch	62,0	1,6	Herzinsuffizienz IV
4 Egg	71,7	0,7	Herzinsuffizienz IV
1 Sch	0,5	-	Steindiathese re Nephrektomie
2 For	37,9	2,5	Steindiathese re Nephrektomie
3 Wec	53,2	1,3	Steindiathese li Nephrektomie
1 Wag	37,1	2,0	diabet. Glomerulosklerose
2 Her	57,7	1,4	Vd. auf diabet. Glomeruloskl.
3 Bec	89,2	1,4	Vd. auf diabet. Glomeruloskl.
1 Füh	0,5	-	Cystenniere
2 Hus	0,5	-	Cystenniere
1 Kap	53,5	1,2	Phenacetinniere
2 Jos	58,2	1,6	Phenacetinniere
1 Nel	32,9	2,4	Nephrot. Syndrom
2 May	95,2	1,0	Neph. Syndrom
1 Kur	85,4	0,9	Nierengesund
2 Har	103,5	1,1	Nierengesund
3 Ker	111,9	1,0	Nierengesund
4 Zor	112,4	1,0	Nierengesund
5 Ben	116,9	1,1	Nierengesund
6 Kru	133,1	0,8	Nierengesund
7 Hil	142,6	0,8	Nierengesund

Tabelle 2:

Diagnosen, Totalclearance und Plasmakreatinine aller
36 Patienten unserer Untersuchung

B) Methode

Zuerst bestimmten wir bei allen Patienten mit der 51-Cr-EDTA-Methode die glomeruläre Filtrationsrate, die an der I. Medizinischen Universitätsklinik Mainz eine Standardmethode ist (Fiegel, Höffler, Müller, Horbach (23)).

Man geht dabei folgendermaßen vor: Den Patienten wird eine bestimmte Menge des radioaktiven 51-Cr-EDTA injiziert und nach 120, 150, 180 und 210 Minuten werden aus einer am anderen Arm gelegten Braunüle 10 ml Venenblut entnommen. Die 51-Cr-EDTA-Konzentration in den einzelnen Blutproben wird bestimmt und aus deren Abfall mit einem Computerprogramm ¹⁾ neben anderen Daten die Clearance bzw. Totalclearance errechnet.

Weitere dabei ausgedruckte Informationen sind: Korrelationskoeffizient, Konzentration des Stoffes zum Zeitpunkt 0, Halbwertszeit der Substanz, Verteilungsvolumen in Prozent des Körpergewichtes, Grenzwerte der Totalclearance und die der 51-Cr-EDTA-Totalclearance entsprechende Inulinclearance.

1) Frau Diplommathematikerin Doris Müller aus dem Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Mainz (Direktor: Prof. Dr. S. Koller) sind wir für die Erstellung dieses Programmes und für die hilfreiche Unterstützung zu herzlichem Dank verpflichtet.

Im Anschluß an die Clearancebestimmung infundierten wir 500 ml 10%iges Dextran 40 (= 50 g) (Rheomacrodex^R der Firma Knoll AG, Ludwigshafen) den 36 Patienten. Das Präparat enthielt keine Zusätze an Glucose oder Kochsalz. Seine Chargennummer war: 2013·B 2. Das mittlere Molekulargewicht betrug 38.200.

Vor der Infusion wurde eine Leerblutentnahme gemacht, um den eventuell darin befindlichen Dextrangehalt von den später nach Infusion erhaltenen Plasmakonzentrationen abziehen zu können. Es wurde darauf geachtet, daß keiner der Patienten innerhalb der letzten vier Wochen Dextran 40 erhalten hatte. Die Patienten wurden vorher aufgefordert, die Blase vollständig zu entleeren und den Urin von nun an über 12 Stunden zu sammeln. Die Einlaufzeit des Medikamentes betrug eine halbe Stunde. Direkt im Anschluß erfolgte die erste Blutentnahme, dann weiter nach 30, 60, 90, 120, 180, 240, 360, 480, 600 und 720 Minuten.

Bei sieben Patienten mit maximal eingeschränkter Nierenfunktion (Clearance unter 5 ml/min) wurde, da eine starke Verlängerung der Halbwertszeit zu erwarten war, zusätzlich noch sieben Tage nach der Rheomacrodex-infusion jeweils morgens und abends Blut entnommen und der Dextrangehalt bestimmt.

Aus dem Konzentrationsabfall des Dextrans im Serum kann, entsprechend dem Computerprogramm für die 51-Cr-EDTA-Clearance, die Halbwertszeit von Dextran 40 errechnet werden.

Den Dextrangehalt der Serum- und Urinproben (ca. 1.100) bestimmten wir nach der Mikromethode von Appel et al. (5). Es ist dies die sogenannte Anthronmethode, mit

der man die Rheomacrodexkonzentrationen in Plasma, Urin, Liquor, Speichel, Magen- und Darmsaft ermitteln kann. Dabei ist es möglich, zum Beispiel eine Eichkurve für Plasma aufzustellen und davon - vorausgesetzt, es handelt sich um die gleiche Verdünnung - auch die Dextranskonzentrationen von Urin, Liquor, Speichel, Magen- und Darmsaft abzulesen (Appel et al. (5)). Kleinste Mengen der Probelösung (10 μ l) genügen zum Nachweis. Folgende Schritte sind dabei auszuführen:

1. 10 Mikroliter der auf ihren Dextrangehalt zu untersuchenden Probelösung werden in ein Mikrozentrifugenglas, das 100 Mikroliter gesättigte Pikrinsäure enthält, gegeben, gut gemischt und fünf Minuten in die Mikrozentrifuge gestellt.
2. 50 Mikroliter des Überstandes werden in ein Mikroröhrchen überführt, 300 Mikroliter Äthanol zugegeben, gut gemischt und eine Stunde bei -10° bis -20° C (z.B. Kältetruhe) belassen.
3. Der Niederschlag wird in der Mikrozentrifuge (kalt, durch Einstellen von mit Eis gefüllten kleinen Bechergläsern vorgekühlt!) zwei Minuten zentrifugiert, der Überstand (mittels Spritze) bis auf etwa 20 Mikroliter abgehoben, der Dextranrückstand 10 bis 15 Minuten bei 50 bis 60° C im Vakuum (Trockenschrank) getrocknet und mit 300 Mikrolitern Aqua bidest. aufgenommen. Danach ist der Dextran-trockenrückstand im Aqua bidest gut zu mischen!

4. 50 Mikroliter dieser Lösung werden in ein Mikroschliffglasröhrchen pipettiert, mit 500 Mikroliter Anthronlösung versetzt, sofort zehn Minuten (genau!) im siedenden Wasserbad belassen, sofort im Eisbad abgekühlt und
5. in einer Mikroküvette ($d = 1,0 \text{ cm}$) bei 620 nm gegen Wasser gemessen. Als Leerwerte dienen Mikroliter des zu untersuchenden Materials, das kein Dextran enthält (E_0).

Bei der Dextranbestimmung im Urin war die mittlere Dextranskonzentration von fünf Personen, die vorher kein Rheomacrodex erhalten hatten und nüchtern waren - also aus keinem erdenklichen Grunde Glukose im Harn hatten - als Leerwert.

6. Zur Präzisionskontrolle wurden bei jeder Serie 10 Mikroliter der Standardlösung mitgeführt (E_{ST}). Lagen die Standardwerte außerhalb des $\pm 2s$ Bereiches im Kontrollsystem, so wurde die zugehörige Versuchsreihe wiederholt oder, falls dies nicht möglich war, eine Korrektur bei der Berechnung angebracht.
7. Zur Berechnung der Dextranskonzentration wird aus den Werten für $E = E_x - E_0$ aus einer vorher aus den Standardwerten angefertigten Eichkurve der Dextrangehalt in Mikrogramm ermittelt und auf Gramm pro Liter Probelösung umgerechnet.

Folgende Reagenzien werden zur Durchführung der Anthronmethode benötigt:

Anthron für Chromatographie, z.B. Fa. Merck,
Best.Nr. 1461

H_2SO_4 conc. p.a.

Äthylalkohol p.a.

Pikrinsäure reinst, z.B. Fa. Merck, Best.Nr. 620

Lösungen: (die Zahlenangaben in Klammern gelten für die Mikromethode)

Die Geräte müssen peinlich sauber sein!

- a) 0,4 (0,05) g Anthron in 200 (25) ml konz. H_2SO_4 lösen
- b) Eine Mischung von 60 (7,5) ml bidest. Wasser und 15 (1,9) ml Äthanol herstellen
- c) Lösung a) langsam unter Kühlung in Lösung b) geben und gut mischen
- d) Gesättigte Pikrinsäurelösung: eine bei etwa 60°C gesättigte Lösung auf Zimmertemperatur abkühlen und über dem Bodenkörper aufbewahren
- e) Dextranstandardlösung:
Dextran wird 2 Stunden bei 110° C und 15 mm Hg über P_2O_5 absolut getrocknet. 110,0 mg werden in 50,0 ml dest. Wasser gelöst.
Achtung: Lösungen a) bis c) frisch vor dem Versuch herstellen.

Frau Sprengard und Herrn Dr. Bühler von der Fa. Knoll AG, Ludwigshafen sind wir sehr dankbar für die Anleitung und Hilfe bei der Durchführung der Anthronmethode.

C) Ergebnisse

- 1) Wir infundierten innerhalb von 30 Minuten 36 Patienten mit unterschiedlicher Nierenfunktion 10%iges Dextran 40 (Rheomacrodex^R).

Bei Nierengesunden hatte sich nach 180 Minuten ein Diffusionsgleichgewicht zwischen Blut und Gewebe eingestellt, und die Dextranelimination folgte einer einfachen Exponentialfunktion. Das bedeutet, daß es sich um eine biphasische Ausscheidung des Präparates handelt, bei der in der ersten Phase die Exkretion der niedermolekularen Dextrananteile (Molekulargewicht unter 18.000) und die oben erwähnte Einstellung eines Diffusionsgleichgewichtes zwischen Blut und Gewebe eine Rolle spielen und in der zweiten Phase die Elimination nur noch durch die Niere limitiert ist (Abbildung 2).

Bei Patienten mit maximal eingeschränkter Nierenfunktion (Glomeruläre Filtrationsrate unter 5 ml/min begann das Stadium der exponentiellen Elimination schon nach 120 Minuten (Abbildung 3)).

Die vier nierengesunden Personen in Abbildung 2 hatten zwei Stunden nach Infusion einen mittleren Konzentrationsabfall von 11,0 (g/l) auf 6,5 (g/l). 45 % des initial vorhandenen Dextran waren also ausgeschieden. Nach sechs Stunden betrug der Serumspiegel 5,0 (g/l), demnach waren nun 60 % des Substrats eliminiert.

Nach weiteren vier Stunden - 10 Stunden nach Infusion - befanden sich noch 3,8 (g/l) im Blut. Es waren also 70 % nicht mehr vorhanden. Ab der zweiten Stunde nach Dextranszufuhr wurden alle vier Stunden 15 % des Initialspiegels ausgeschieden.

Bei den vier maximal-nierenfunktionseingeschränkten Patienten war im Mittel in den ersten zwei Stunden nach der Infusion ein Abfall des Serumspiegels von 9,5 (g/l) auf 8,0 (g/l) (ca. 15 %), nach sechs Stunden auf 7,5 (g/l) (20 %), nach zehn Stunden auf 7,0 (g/l) (25 %) zu verzeichnen.

Vergleicht man letztere Gruppe mit den Nierengesunden, so erkennt man hier schon eine stark verzögerte Elimination bei den terminal Niereninsuffizienten (Abbildung 4).

Langzeituntersuchungen über sieben Tage (ca. 8000 min) bei Patienten mit maximal eingeschränkter Nierenfunktion zeigten auch die exponentielle Elimination. Nach 2000 Minuten hatten diese Patienten einen Dextranplasmaspiegel von ca. 5,0 (g/l), den Nierengesunde nach 240 Minuten erreicht hatten und nach 4000 Minuten - also fast 3 Tagen - war bei den Niereninsuffizienten der Dextranplasmaspiegel auf 4,0 (g/l) gesunken, während Nierengesunde auf diesen Wert nach 600 Minuten kamen.

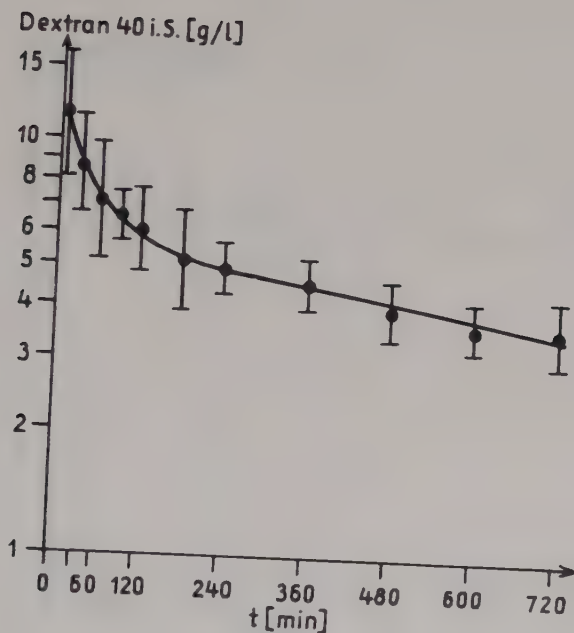


Abbildung 2:

Das Verhalten der Dextran 40 Spiegel im Serum mit Mittelwertstandandardabweichungen bei vier Patienten mit normaler Nierenfunktion nach Infusion von 500 ml 10%igem Rheomacrodex

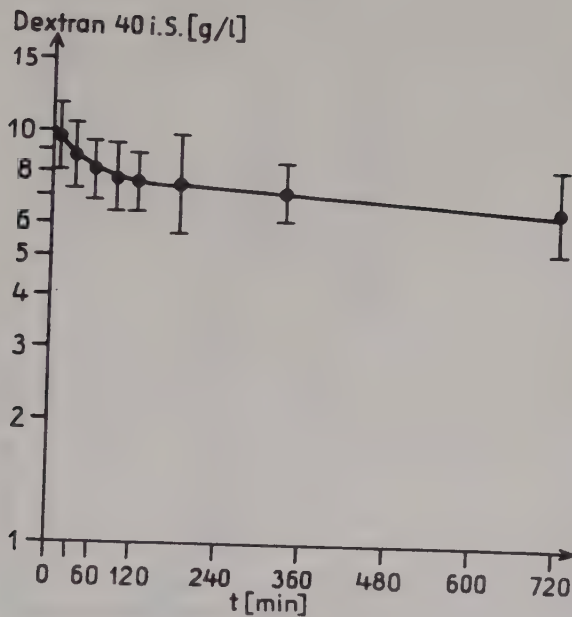


Abbildung 3:

Das Verhalten der Dextran 40 Spiegel im Serum mit Mittelwertstandardabweichungen bei vier Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Clearance unter 10 ml/min) nach Infusion von 500 ml 10%igem Rheomacrodex

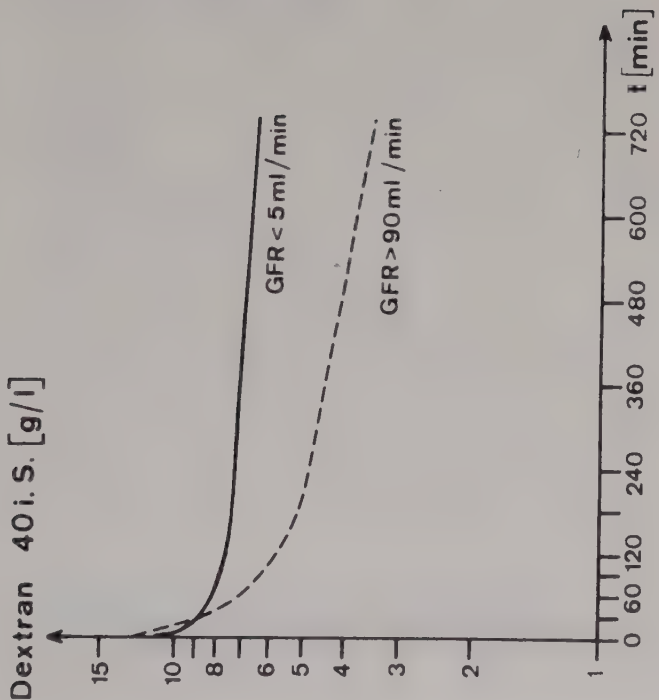


Abbildung 4:

Vergleichende Darstellung des Verhaltens der Dextran 40 Spiegel im Serum von jeweils vier Patienten mit normaler (gestrichelte Kurve) und stark eingeschränkter (durchgezogene Kurve) Nierenfunktion (Clearance unter 10 ml/min) nach Infusion von 500 ml 10%igem Rheomacrodex

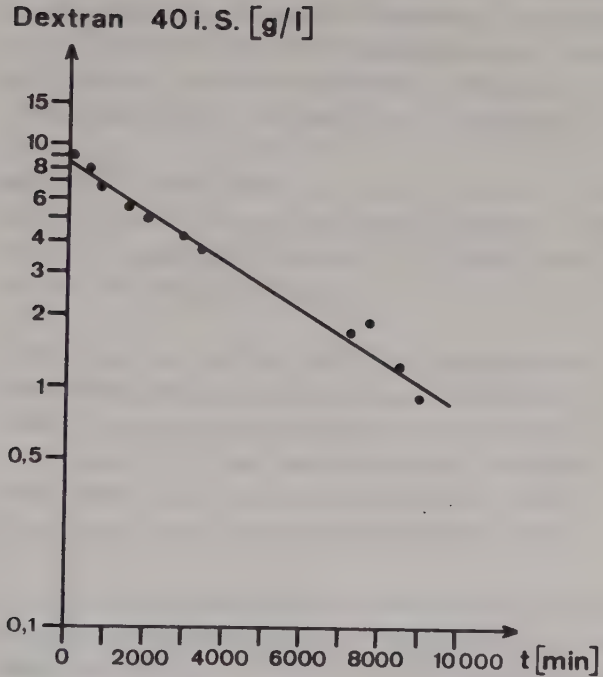


Abbildung 5:

Halblogarithmische Darstellung der Dextran 40 Spiegel im Serum von vier Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Clearance unter 10 ml/min) bei Kontrolle über sieben Tage nach Infusion von 500 ml 10%igem Rheomacrodex

- 2) Die durchschnittlich errechneten virtuellen Serumspiegel zum Zeitpunkt 0 lagen bei 8,5 g/l. Zwölf Stunden nach Infusionsende unterschieden sich die Werte entsprechend der Nierenfunktion (Tabelle 3).

Dabei hatten nierengesunde Personen (Clearance 91 bis 142 ml/min) nach dieser Zeit nur noch ein Drittel der Dextranskonzentration im Serum, die terminal niereninsuffiziente Patienten (Clearance unter 5 ml/min) zur selben Zeit hatten.

Letztere Gruppe hatte im Schnitt erst 15 % vom errechneten Initialspiegel ausgeschieden, während die nierengesunden Personen 75 % davon nach zwölf Stunden eliminiert hatten.

Auffallend ist weiter, daß die Patienten mit einer Clearance zwischen 31 und 90 ml/min - also schon nierenfunktionseingeschränkte Personen - auch 65 % vom Initialspiegel verloren hatten und noch stärker Niereninsuffiziente (Clearance 11 bis 30 ml/min) annähernd 50 %.

Das bedeutet, daß nur die terminal Niereninsuffizienten eine bemerkenswerte Verzögerung der Dextrans-40-Elimination aufzuweisen hatten, was im weiteren bei der Beschreibung der Halbwertszeiten ganz deutlich wird.

GFR Bereich (ml/min)	n	Dextran 40 Serumspiegel (g/l)		
		X	SD	SEM
0 - 10	8	7,41	1,31	0,44
11 - 30	4	4,83	2,41	1,39
31 - 60	7	3,40	1,10	0,40
61 - 90	10	3,23	0,52	0,17
91 - 142	7	2,49	0,54	0,20

Tabelle 3:

Mittelwerte (X), Standardabweichungen (SD) und Mittelwertstandardabweichungen (SEM) der Dextran 40 Spiegel im Serum zwölf Stunden nach Infusion von 500 ml 10%igem Rheomacrodex bei Patienten der einzelnen Clearancebereiche

n = Patientenzahl

- 3) Das durchschnittliche Verteilungsvolumen aller 36 Patienten betrug $6,54 \pm 1,39$ l (Tabelle). Das relative Verteilungsvolumen aller Versuchspersonen war $10,2 \pm 2,2$ l/100 kg (Tabelle 5). Niereninsuffizienten und Nierengesunde unterschieden sich nicht statistisch signifikant ($p > 0,05$) im Verteilungsvolumen.

GFR Bereich (ml/min)	n	Verteilungsvolumen (1)		
		X	SD	SEM
0 - 10	8	5,94	0,68	0,26
11 - 30	4	6,15	0,73	0,24
31 - 60	7	6,05	1,43	0,54
61 - 90	10	6,33	1,47	0,47
91 -140	7	7,82	0,72	0,27
0 -140	36	6,54	1,23	0,23

Tabelle 4:

Mittelwerte (X), Standardabweichungen (SD) und Mittelwertstandardabweichungen (SEM) der Verteilungsvolumina der einzelnen Clearancebereiche
n = Patientenzahl

GFR Bereich (ml/min)	n	Relatives Verteilungsvolumen (1/100 kg)		
		X	SD	SEM
0 - 10	8	9,4	1,0	0,6
11 - 30	4	10,7	1,8	1,2
31 - 60	7	8,7	2,1	0,7
61 - 90	10	10,8	2,5	0,8
91 - 142	7	11,4	2,1	0,8
0 - 142	36	10,2	2,3	0,3

Tabelle 5:

Mittelwerte (X), Standardabweichungen (SD), Mittelwertstandardabweichungen (SEM) der relativen Verteilungsvolumina der einzelnen Clearancebereiche

n = Patientenzahl

- 4) Erwartungsgemäß war die Dextran 40 Halbwertszeit von der Nierenfunktion abhängig (Tabelle 6). Die Halbwertszeiten im Clearancebereich zwischen 0 und 10 ml/min lagen zwischen 4.770 Minuten bei Patienten mit einer 51-Cr-EDTA-Clearance von 0,5 ml/min und 1.750 Minuten bei Patienten mit der 51-Cr-EDTA-Clearance von 5,4 ml/min. Es handelte sich bei beiden um chronisch hämodialysierte Personen. Im Mittel betrug die Halbwertszeit in dieser Gruppe von acht Personen 2.591 Minuten. In dem Bereich der Patienten mit einer Clearance zwischen 11 und 30 ml/min war die mittlere Halbwertszeit schon nur noch 712 Minuten. Sie betrug bei den Personen mit einer glomerulären Filtrationsrate zwischen 31 und 142 ca. 600 Minuten, war also um wenigstens geringer (2 Stunden) als bei der vorher beschriebenen Gruppe. Bei den Nierengesunden (Clearance 91 bis 140) war nach 9,5 Stunden die Hälfte des verabreichten Dextran 40 eliminiert. Die mittlere Halbwertszeit der terminal Niereninsuffizienten (Clearance unter 10 ml/min) war gegenüber Nierengesunden annähernd 5 x länger (Säulendiagramm 1).

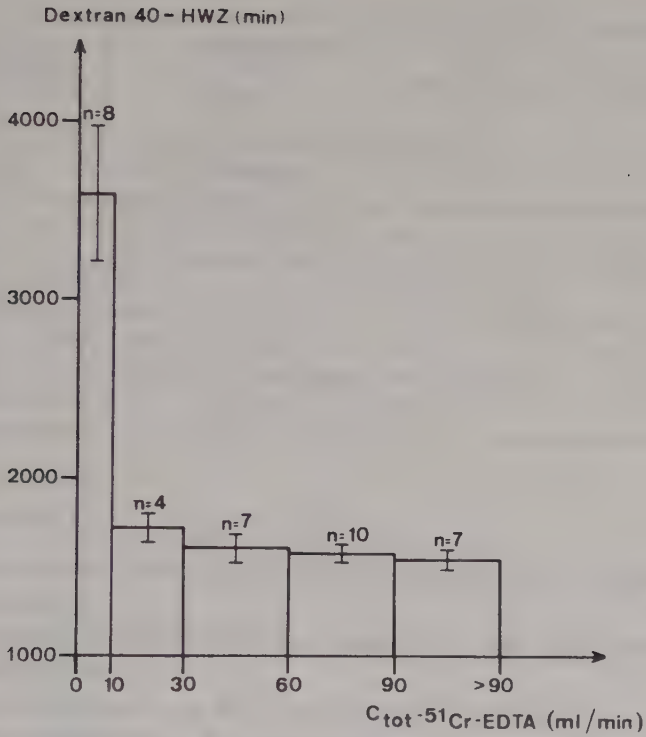
Um zu ermitteln, ob und wie statistisch signifikant die Halbwertszeitunterschiede zwischen den einzelnen Clearancebereichen waren, wurde eine Varianzanalyse (Scheffé-Test) gemacht. Es ergab sich, daß die Halbwertszeiten der Clearancegruppe 0 bis 10 ml/min statistisch hoch signifikant ($p < 0,01$, d.h. die Irrtumswahrscheinlichkeit beträgt 1 %) von allen anderen Clearancebereichen differierten.

GFR Bereich (ml/min)	n	Halbwertzeit (min)		
		X	SD	SEM
0 - 10	8	2.591,940	1.022,430	386,450
11 - 30	4	712,933	193,838	83,044
31 - 60	7	611,911	230,200	87,010
61 - 90	10	591,470	202,320	49,070
91 - 142	7	573,360	138,430	52,320

Tabelle 6:

Mittelwerte (X), Standardabweichungen (SD), Mittelwertstandardabweichungen (SEM) der Halbwertzeiten der einzelnen Clearancebereiche

n = Patientenzahl



Säulendiagramm 1:

Mittelwert und Mittelwertstandardabweichungen
der Halbwertzeiten der einzelnen Clearancebereiche
n = Anzahl der Patienten pro Clearancebereich

Bei den anderen GFR-Gruppen waren untereinander keine statistisch signifikanten Unterschiede zu errechnen (Tabelle 7):

GFR Bereich (ml/min)	n	Dextran 40 HWZ (min) X	X_1-x_1	X_1-x_2	X_1-x_3	X_1-x_4
1 0 - 10	8	2398,0				
2 11 - 30	4	785,5	xx			
3 31 - 60	7	611,9	xx	-		
4 61 - 90	10	716,4	xx	-	-	
5 91 -142	7	556,1	xx	-	-	-

Tabelle 7:

Unterschiede der Halbwertzeiten zwischen den Clearance-gruppen

Ergebnis der einfachen Varianzanalyse und anschliessendem Scheffé-Test:

Die Varianzanalyse mit errechneter Testgröße 14,5 (Tabellenwert der F-Verteilung: $F_{(4;31;0,01)} = 4,0$) sicherte das unterschiedliche Verhalten der Gruppen. Der Scheffé-Test lokalisierte die Unterschiede.

x bedeutet: der Unterschied ist mit $p < 0,05$ gesichert

xx bedeutet: der Unterschied ist mit $p < 0,01$ gesichert

n = Patientenzahl

- X_1-x_1 : Unterschied erste Gruppe zu den übrigen
- X_1-x_2 : Unterschied zweite Gruppe zu den übrigen
- X_1-x_3 : Unterschied dritte Gruppe zu den übrigen
- X_1-x_4 : Unterschied vierte Gruppe zur fünften

Der Zusammenhang zwischen Halbwertszeit und glomerulärer Filtrationsrate ließ sich am besten durch folgende Potenzfunktionen darstellen (Abbildung 6):

$$HWZ = B \cdot GFR^A$$

$$HWZ = (2775,71) \cdot GFR^{(-0,374)}$$

Bringt man diese Beziehung in einen linearen Maßstab (Abbildung 7), so zeigt sich, daß erst bei einer Nierenfunktionseinschränkung von unter 10 ml/min eine nennenswerte Verlängerung der Dextran 40 Halbwertszeit auftritt.

Die Korrelation Dextran 40 Halbwertszeit zum Plasmakreatinin ist noch enger (Korrelationskoeffizient = 0,8722) als zur 51-Cr-EDTA-Clearance (Korrelationskoeffizient = 0,6576).

Auch die Beziehung zwischen Dextran 40 Halbwertszeit und Plasmakreatinin war am besten durch eine Potenzfunktion auszudrücken (Abbildung 8):

$$HWZ = B \cdot PK^A$$

$$HWZ = (510,91 \pm 34,68) \cdot PK^{(0,493 \pm 0,046)}.$$

Versucht man, die Abhängigkeit zwischen Glomerulusfiltrat bzw. Plasmakreatinin und Halbwertszeit anders als mit einer linearen- oder Potenzfunktion zu erklären, - zum Beispiel als binomische oder Exponentialfunktion, -so ergeben sich bei der Berechnung Korrelationskoeffizienten, die eine solche Beziehung unwahrscheinlich erscheinen lassen. Zum Beispiel betragen die Korrelationskoeffizienten für die als Exponentialfunktion gedeutete Beziehung Plasmakreatinin zu Halbwertszeit 0,4219 und für Glomerulusfiltrat zu Halbwertszeit 0,3743.

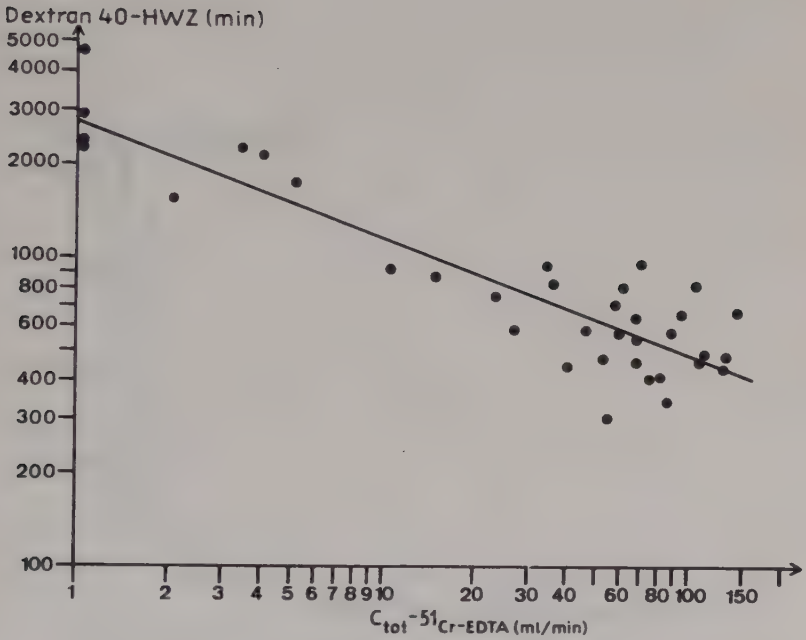


Abbildung 6:

Doppeltlogarithmische Darstellung der Beziehung zwischen Dextran 40 Halbwertszeit und $^{51}\text{Cr-EDTA}$ -Clearance

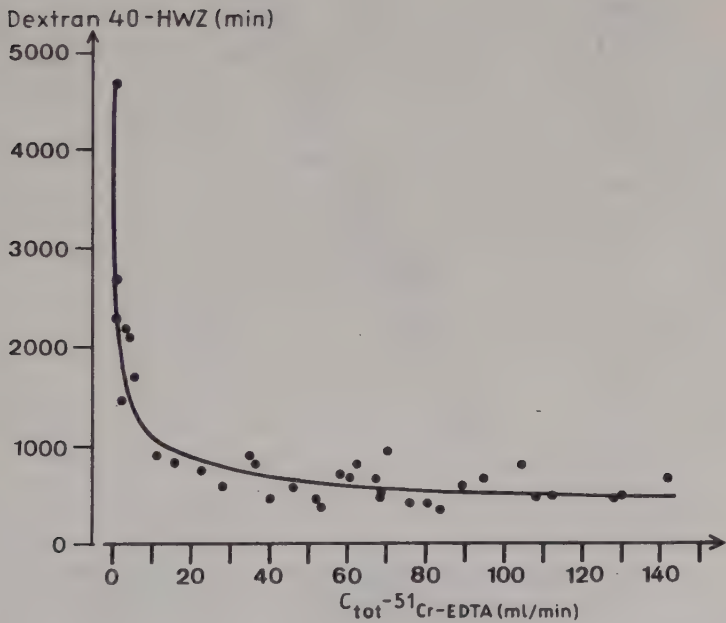


Abbildung 7:

Lineare Darstellung der Beziehung zwischen der Dextran 40 Halbwertszeit und der $^{51}\text{Cr-EDTA}$ -Clearance

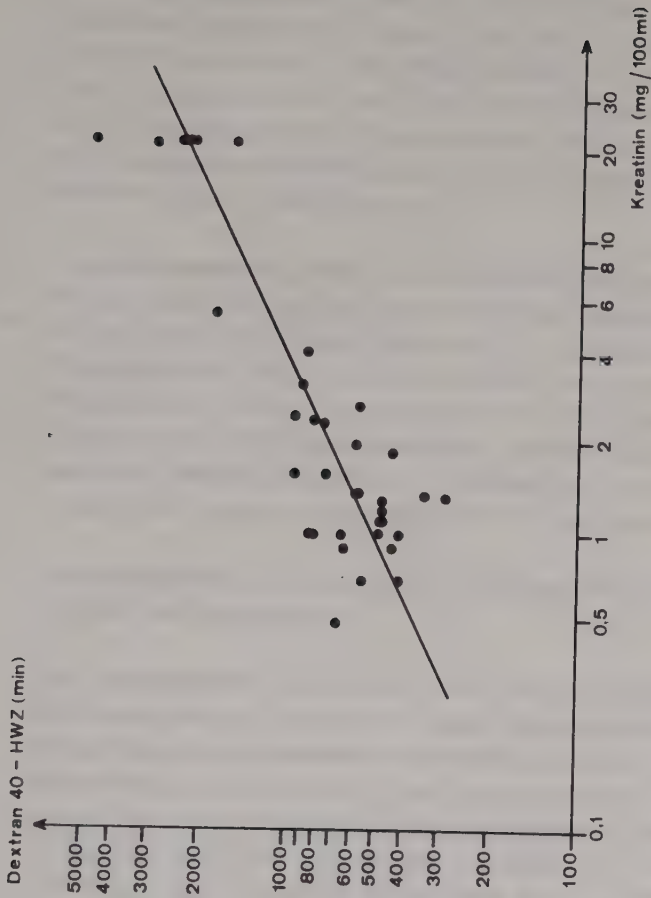


Abbildung 8:

Doppeltlogarithmische Darstellung der Beziehung zwischen Plasmakreatininwerten und 51-Cr-EDTA-Clearance

- 5) Genauso wie man eine Clearance (Definition: diejenige Plasmamenge, die in einer Minute von einer bestimmten Menge eines Stoffes befreit wird) für die Substanzen 51-Cr-EDTA oder Inulin angeben kann, kann man diese auch für Dextran 40 errechnen. Dabei korreliert die Totalclearance von Dextran 40 eng (Korrelationskoeffizient = 0,8713) zur 51-Cr-EDTA-Clearance (Abbildung 9).

Die Dextranmengen, die pro Zeiteinheit aus dem Plasma entfernt werden, sind bedeutend geringer als die von Inulin und 51-Cr-EDTA. Sie liegen bei Nierengesunden bei etwa 0,01 ml/min, bei terminal Niereninsuffizienten im Bereich von 0,002 ml/min (Tabelle 8). Die Totalclearance ist bei Nierengesunden demnach ungefähr 5 x größer als bei Patienten mit maximal eingeschränkter Nierenfunktion.

Dies entspricht den ermittelten Dextran 40 Halbwertszeitverlängerungen.

Die statistische Signifikanz der Totalclearanceunterschiede von Dextran zwischen den einzelnen Glomerulusfiltratgruppen errechneten wir mit dem Scheffé-Test (Tabelle 9). Das Ergebnis zeigte auch hier, daß Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate von 0 bis 10 ml/min signifikant ($p < 0,05$) von denen mit 11 bis 30 ml/min und hochsignifikant ($p < 0,01$) von denen mit 31 bis 60, 61 bis 90 und 91 bis 142 ml/min abzugrenzen waren. Zu erwähnen ist, daß sich zwischen den Clearancegruppen 61 bis 90 und 91 bis 142 ml/min ebenfalls mit $p < 0,01$ eine gesicherte Varianz feststellen ließ.

GFR Bereich (ml/min)	n	Totalclearance Dextran 40 (ml/min)		
		X	SD	SEM
0 - 10	8	0,0018090	0,0009238	0,0003483
11 - 30	4	0,0061050	0,0021725	0,0012543
31 - 60	7	0,0072387	0,0016186	0,0006118
61 - 90	10	0,0079774	0,0016613	0,0005253
91 - 140	7	0,0163432	0,0027829	0,0013672
0 - 140	36	0,0088515	0,0030919	0,0005151

Tabelle 8:

Mittelwerte (X), Standardabweichung (SD) und Mittelwertstandardabweichung (SEM) der Totalclearances der einzelnen Glomerulusfiltratgruppen

n = Patientenzahl

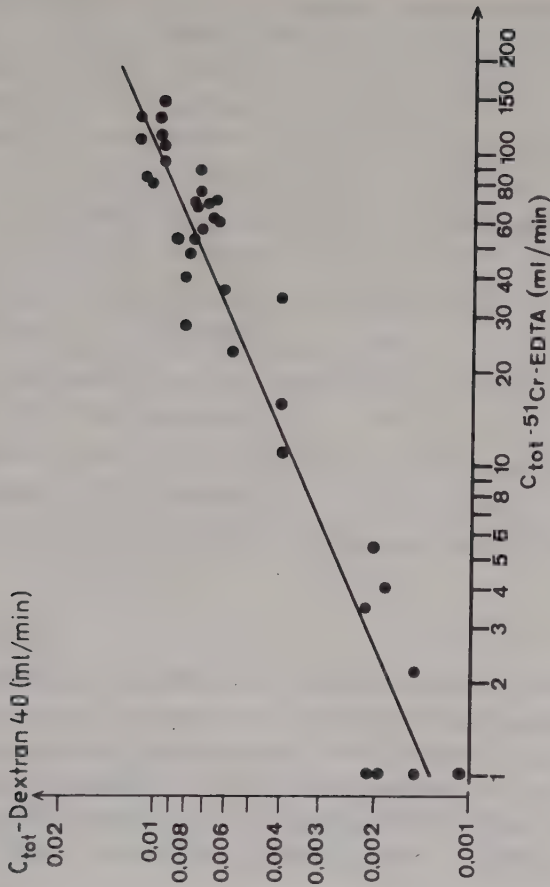


Abbildung 9:

Doppeltlogarithmische Darstellung der Beziehung zwischen der Totalclearance von Dextran 40 und der Totalclearance von 51-Cr-EDTA

GFR Bereich (ml/min)	n	Dextran 40 CTOT (ml/min)	$X_i - x_1$	$X_i - x_2$	$X_i - x_3$	$X_i - x_4$
1 0 - 10	8	0,001779				
2 11- 30	4	0,005579	x			
3 31- 60	7	0,007339	xx	-		
4 61- 90	10	0,005827	xx	-	-	
5 91-142	7	0,009872	xx	xx	-	xx

Tabelle 9:

Unterschiede der Dextran 40 Totalclearances zwischen den GFR-Bereichen. Ergebnis der einfachen Varianzanalyse und anschliessendem Scheffé-Test: Die Varianzanalyse mit errechneter Testgröße 23,54 (Tabellenwert der F-Verteilung: $F = 4,04$) sicherte das unterschiedliche Verhalten der Bereiche. Der Scheffé-Test lokalisierte die Unterschiede.

x bedeutet: der Unterschied ist mit $p < 0,05$ gesichert

xx bedeutet: der Unterschied ist mit $p < 0,01$ gesichert

n = Patientenzahl

$X_i - x_1$: Unterschied erste Gruppe zu den übrigen

$X_i - x_2$: Unterschied zweite Gruppe zu den übrigen

$X_i - x_3$: Unterschied dritte Gruppe zu den übrigen

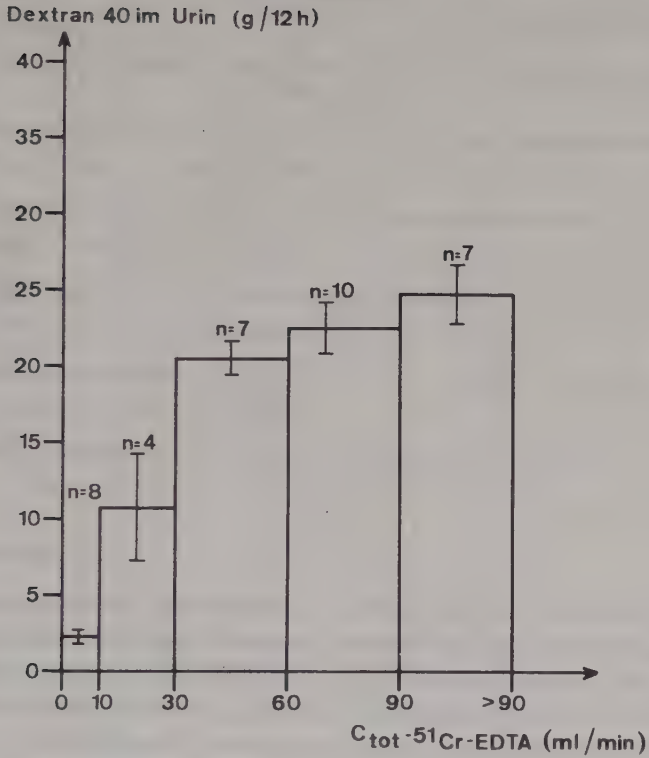
$X_i - x_4$: Unterschied vierte Gruppe zur fünften

- 6) Die Dextran 40 Konzentration im 12-Stunden-Urin war bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate unter 10 ml/min ungefähr doppelt so hoch (52,0 g/l) wie bei Nierengesunden (28,0 g/l).

Bei Patienten mit einer Clearance über 30 ml/min fand sich nach 12 Stunden 50 % der zugeführten Dextranmenge im Urin. Erst bei einer Einschränkung der Clearance unter 30 ml/min nahm die Dextran 40-Ausscheidung deutlich ab und war bei einem Glomerulusfiltrat unter 10 ml/min auf ca. das 10fache reduziert (Säulendiagramm 2).

Die Gruppe der Patienten mit einer Clearance von 0 bis 10 ml/min hatte im Durchschnitt 2,2 g Dextran nach 12 Stunden im Urin, die mit einer glomerulären Filtrationsrate von 11 bis 30 ml/min schon 11 g, 31 bis 60 hatte 21 g, 61 bis 90 22 g und die Gruppe mit 91 bis 142 ml/min hatte 24 g Dextran nach 12 Stunden im Harn.

Die Varianzanalyse ergab, daß die Dextranmengen im Urin der Clearancegruppen 0 bis 10 und 11 bis 30 ml/min nicht differierten, der Gruppen 0 bis 10 und 31 bis 60 ml/min sich signifikant ($p < 0,05$) unterschieden, und die Varianzen zwischen 0 bis 10 und 61 bis 90 sowie 91 bis 142 ml/min hochsignifikant ($p < 0,01$) waren. Außerdem unterschied sich die Gruppe 11 bis 30 von 61 bis 90 sowie 91 bis 142 signifikant ($p < 0,05$). Zwischen den anderen Clearancegruppen gab es keine Varianzen. (Tabelle 10).



Säulendiagramm 2:

Mittelwerte und Mittelwertstandardabweichungen der Dextran 40 Urinmengen nach 12 Stunden der einzelnen Clearancegruppen

n = Patientenzahl

GFR Bereich (ml/min)	n	Dextran 40 (Urinmenge) (g) X	$X_1 - x_1$	$X_1 - x_2$	$X_1 - x_3$	$X_1 - x_4$
1 0 - 10	8	2,487				
2 11 - 30	4	7,535	-			
3 31 - 60	7	16,002	x	-		
4 61 - 90	10	23,680	xx	x	-	
5 91 -142	7	26,571	xx	x	-	-

Tabelle 10:

Unterschiede der Dextran 40-Menge im Urin zwischen den Clearancegruppen. Ergebnis der einfachen Varianzanalyse und einfachem Scheffé-Test: Die Varianzanalyse mit errechneter Testgröße 12,858 (Tabellenwert der F-Verteilung: $F = 4,0$) sicherte den Unterschied zwischen den Gruppen. Der Scheffé-Test lokalisierte die Unterschiede.

x bedeutet: der Unterschied ist mit p 0,05 gesichert

xx bedeutet: der Unterschied ist mit p 0,01 gesichert

n = Patientenzahl

$X_1 - x_1$: Unterschied erste Gruppe zu den übrigen

$X_1 - x_2$: Unterschied zweite Gruppe zu den übrigen

$X_1 - x_3$: Unterschied dritte Gruppe zu den übrigen

$X_1 - x_4$: Unterschied vierte Gruppe zur fünften

a	b	c	d	e	f	g	h
Patienten	VV(ml)	Serum Rheo t_{0-12} (g)	Serum Rheo t_{12} (g)	Urin Rheo t_{12} (g)	t_{12} Urin Rheo + Serum Rheo (g)	Rheo Defizit (50-f) (g)	CTOT 51-Cr- EDTA
1 Zeh	4850	9,70	40,30	0,000	40,30	- 9,70	1,0
2 Füh	5560	11,20	38,80	0,00	38,80	- 11,20	1,0
3 Hus	6540	12,80	37,20	2,00	39,20	- 10,80	1,0
4 Nen	6300	9,50	40,50	5,60	45,60	- 4,40	1,0
5 Was	5510	9,95	40,05	2,40	42,45	- 7,55	2,1
6 Str	6790	12,30	37,70	2,90	40,60	- 9,40	3,3
7 Sch	6040	13,20	36,80	0,00	36,80	- 13,20	4,0
8 Kob	4713	15,98	34,02	7,00	41,02	- 7,98	5,4
9 Kno	4998	23,50	26,50	1,54	28,04	- 21,96	10,8
10 Hec	5647	26,32	23,68	4,80	28,48	- 21,52	15,3
11 Die	6610	24,50	35,50	19,00	54,50	- 4,50	23,0
12 Kit	7180	26,70	33,30	4,80	38,10	- 11,90	27,8
13 For	5670	20,50	29,50	12,80	42,30	- 7,70	34,9
14 Nel	7470	23,25	26,75	22,40	49,15	- 0,85	36,1
15 Zel	5380	33,75	16,25	14,50	30,75	- 19,25	40,2
16 Wag	6800	28,65	21,35	11,50	32,85	- 17,15	46,1
17 Kap	5390	33,00	17,00	23,00	40,00	- 10,--	52,2
18 Wec	3770	41,10	8,90	24,00	32,90	- 17,10	53,2
19 Ack	7890	25,30	24,70	3,82	28,52	- 6,48	57,9
20 Her	5460	29,80	20,20	22,30	42,50	- 7,50	60,1
21 Jos	7850	23,50	26,50	30,00	56,50	- 6,50	61,9
22 Kur	7420	26,10	23,90	11,70	35,60	- 14,40	67,2
23 Wei	4800	32,50	17,50	37,60	45,10	- 4,90	68,2
24 Egg	6340	29,75	20,25	20,25	40,50	- 4,50	68,6
25 Sch	9230	20,25	29,75	25,90	55,65	- 5,65	70,2
26 Kir	4400	35,20	14,80	28,00	42,80	- 7,20	75,8
27 Brc	6350	35,65	14,35	7,50	21,85	- 28,15	80,3
28 Sch	5470	38,45	11,65	23,00	44,65	- 16,35	83,7
29 Bec	6020	34,50	15,50	31,25	46,65	- 3,25	89,2
30 Zor	8150	26,20	23,80	24,00	47,80	- 12,20	94,6
31 May	8730	50,00	0,00	28,00	28,00	- 22,00	104,3
32 Har	7820	30,90	19,10	40,40	57,50	- 7,50	108,7
33 Ker	7030	32,00	18,00	33,60	51,60	- 1,60	112,9
34 Kru	8640	34,20	15,80	11,00	26,80	- 23,20	128,2
35 Ben	7030	31,90	18,10	30,00	48,10	- 1,90	130,2
36 Hil	7340	19,15	30,85	19,00	49,85	- 0,15	142,4

Tabelle 11:

Zusammenstellung der wichtigsten, im folgenden erklärten

Ergebnisse aller 36 in unsere Auswertung aufgenommenen Patienten

Erklärung: zu:

- a) Anfangsbuchstaben des Namens und laufende Nummern der Probanden
- b) Verteilungsvolumen (in ml) der einzelnen Probanden
- c) Die in 12 Stunden aus dem Serum eliminierte Dextran 40-Menge der einzelnen Probanden (g)
- d) Die nach 12 Stunden noch im Serum vorhandene Dextran 40-Menge (g)
- e) Die nach 12 Stunden im Urin gemessene Dextran 40-Menge (g)
- f) Summe der nach 12 Stunden im Urin und nach 12 Stunden im Serum gemessenen Dextran 40-Menge (g)
- g) Wir infundierten 50 g Dextran 40. Hier ist das Defizit zwischen infundierter Dextran 40-Menge und der Summe der nach 12 Stunden im Urin und im Serum gemessenen Dextran 40-Menge errechnet.
- h) Die 51-Cr-EDTA-Totalclearance der einzelnen Probanden, und zwar sind die Versuchspersonen innerhalb der Tabelle entsprechend ihrer Totalclearance laufend numeriert.

IV. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

- 1) Im Vergleich zu Nierengesunden beginnt bei niereninsuffizienten Patienten (Glomerulusfiltrat unter 10 ml/min) die Phase der exponentiellen Dextran 40 Elimination durchschnittlich 60 Minuten früher. Diese raschere Einstellung eines Gleichgewichtes zwischen Blut- und Gewebespiegel kommt am ehesten durch die weitaus geringere renale Elimination zustande. Bei normaler Nierenfunktion verzögert die quantitativ beträchtliche Nierenausscheidung (ca. 50 % nach 12 Stunden) die Gleichgewichtseinstellung. Der Hauptanteil von Dextran wird allerdings molekulargewichtsabhängig in den ersten Stunden ausgeschieden (Arturson (8)).

Brewer (17) und Wallenius (71) erklären den steilen Abfall der Rheomacrodexplasmakonzentration in den ersten drei Stunden nach Gabe mit einem Durchtritt der kleineren Dextranmoleküle durch Kapillarmembranen ins Gewebe und zweitens deren raschere glomeruläre Filtration. Das durch die Kapillaren ins Gewebe abgegebene LMW-Dextran kommt allerdings wieder über die Lymphzirkulation in die Blutbahn zurück, wobei die Teilchen in der Molekulargewichtsgrößenordnung von 14.000 bis 18.000 eine intravasale Halbwertszeit von ca. 15 Minuten haben und zwei Stunden nach Infusionsende im Plasma nicht mehr nachzuweisen sind (Giebisch et al. (25)).

- 2) Arturson (8) macht Angaben über Dextranspiegel im Serum bei Nierengesunden nach Infusion von 500 ml Rheomacrodex - also Versuchsbedingungen, die wir auch wählten. Bei ihm sind nach 6 Stunden 60 %,

nach 24 Stunden 70 % der zugeführten Menge ausgeschieden (Abbildung 11).

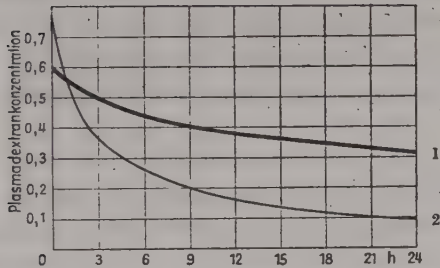


Abbildung 11:

Plasmadextrankonzentration nach Infusion von 500 ml 10%igem Dextran 40 (Rheomacrodex) in 0,9%iger NaCl-Lösung = dünne Kurve, 2) oder 500 ml 6%igem Dextran 70 (Macrodex) in 0,9%iger NaCl-Lösung = dicke Kurve, 1) bei einer Einlaufzeit von einer Stunde (Arturson (8)).

Wir konnten feststellen, daß bei uns übereinstimmend mit Arturson nach sechs Stunden 60 % des Dextran 40 eliminiert war, jedoch schon nach zwölf Stunden 70 %. Zum Zeitpunkt 0 - unmittelbar nach Einlaufen des Medikamentes - betrug der Dextranplasmaspiegel bei Arturson 8,0 g/l, bei uns im Mittel 8,5 g/l. Nach zwölf Stunden fand er im Serum noch eine Konzentration von 2,0 g/l, wir hatten im Mittel eine von 2,49 g/l.

- 3) Das relative Verteilungsvolumen beträgt $10,2 \pm 2,2$ l/100 kg. Die intravasale Flüssigkeit wird mit ungefähr 4 l/100 kg Körpergewicht, die extrazelluläre Flüssigkeit mit 20 l/100 kg Körpergewicht angegeben (Siegenthaler (65)). Dextran 40 würde sich demnach auf die Hälfte des Extrazellulär-raumes verteilen. Dieses für einen Plasmaexpander hoch erscheinende Verteilungsvolumen kommt durch mehrere Faktoren zustande. Mit der Dextranmenge werden zusätzlich 50 ml Volumen zugeführt, Dextran ist osmotisch wirksam und bindet bei einem Molekulargewicht von 40.000 ca. 30 ml Flüssigkeit pro g Dextran (Hint (38)). Ein gewisser Dextrananteil, insbesondere der niedermolekulare, wandert ins Interstitium ab. Ein Glomerulusfiltrat unter 10 ml/min führte zu keinem größeren Verteilungsvolumen. Das spricht in Einklang mit der klinischen Untersuchung dafür, daß keiner der Patienten überwässert war.

- 4) Dextran 40 wird beim gesunden Menschen vorwiegend über die Nieren ausgeschieden, wobei die niedermolekularen Anteile früher im Urin erscheinen (Arturson und Wallenius (8)).
- Über den Gastro-Intestinaltrakt werden 2 bis 10 % der zugeführten Dextranmenge eliminiert (Aberg (1), Ebert et al. (21), Hellmann (37)).
- Auch hier erscheinen vorwiegend die niedermolekularen Anteile (Ebert (22)). Das restliche Dextran wird vom Gewebe, insbesondere vom retikuloendothelialen System (Ammon (4), Ebert et al. (21), Lindner (48)) aufgenommen und enzymatisch zu Glukose aufgespalten. Dextranaseaktivität (Dextran -1-6-Glucosidase) ist beim Menschen in Milz, Leber und Niere (Ammon (4)) nachgewiesen, beim Tier außerdem in der Haut, der Lunge, im Fettgewebe, im Gehirn und im Muskelgewebe (Ebert et al. (21), Rosenfeld und Lukomskaya (60)). Das metabolisierte Dextran erscheint als CO_2 in der Atemluft, als H_2O im Urin (Hellmann (37), Ebert et al. (21)) und wird außerdem in den Kohlehydrat-lipid- und Proteinstoffwechsel eingeschleust (Gray (28)).

Weil Gesunde Dextran 40 zum größten Teil über die Nieren ausscheiden, ist eine Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit bei eingeschränkter Nierenfunktion zu erwarten. Die Abhängigkeit der Dextran 40-Halbwertszeit vom Glomerulusfiltrat ist am besten durch eine Potenzfunktion auszudrücken. Dies entspricht den Beobachtungen, die bei vielen Antibiotika gemacht wurden (Höffler (39)). Auch die intestinale Calciumabsorption zeigt diese Beziehung zur glomerulären Filtrationsrate (Schäfer (62)). Dieser mathematische Zusammenhang stellt wohl ein allgemeines Prinzip dar (Höffler (39)).

Die relativ große Standardabweichung der Dextranhalbwertszeit bei Clearances unter 10 ml/min findet ihre Begründung in der Tatsache, daß ein Glomerulusfiltrat von 2 ml/min gegenüber 1 ml/min die doppelte Nierenleistung bedeutet, obwohl der effektive Unterschied im Filtrat nur 1 ml/min ist.

Zum Beispiel hatte bei unseren Untersuchungen eine Patientin mit einer GFR von 0,05 ml/min eine Dextranhalbwertszeit von 4.770 Minuten, während ein Patient mit einer GFR von 0,2 ml/min eine HWZ von nur noch 2.907 Minuten und ein weiterer Patient mit einer GFR von 0,988 ml/min eine Halbwertszeit von 2.140 Minuten hatte.

- 5) Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (51-Cr-EDTA-Clearance über 90 ml/min) lassen sich ca. 50 % des zugeführten Dextrans im 12 Stunden Urin nachweisen. Entsprechend dem Verhalten des Dextran 40 im Serum ändert sich die Urinausscheidung bis zu einem Glomerulusfiltrat von 30 ml/min nur geringfügig. Bei einem Glomerulusfiltrat zwischen 10 und 30 ml/min ist die Dextranausscheidung im 12 Stunden Urin allerdings auf die Hälfte reduziert (24 %), ohne daß es dabei zur entsprechenden Halbwertszeitverlängerung kommt. Vielleicht treten hierbei Kompensationsmechanismen, wie ein gesteigerter Abbau im retikulo-endothelialen System auf, die der urämische Organismus bei weiterer Nierenfunktionseinschränkung nicht mehr aufbringen kann (Atik (10)).

Ein Glomerulusfiltrat unter 10 ml/min führt dann zu massivem Rückgang der Urinausscheidung auf ein Zehntel der Norm (4 %). Gleichzeitig verlängert sich die Dextranhalbwertszeit im Serum auf das Fünffache.

Eine Erklärung der Abnahme der Dextranmenge im Urin bei Patienten mit einer Clearance unter 30 ml/min bietet Arturson (8), nach der der Tubulusapparat bei diesen Personen nicht mehr in der Lage ist, dem Anstieg der Urinviskosität durch das Dextran mit einer Dilatation zu begegnen.

Arturson (7) macht für Nierengesunde Angaben über den Prozentsatz des zugeführten Dextran 40, der nach 12 Stunden wieder im Urin erscheint (Abbildung 12).

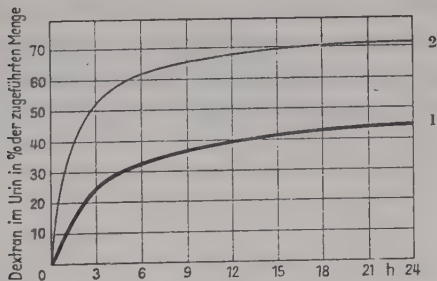


Abbildung 12:

Dextranausscheidung im Urin in Prozent der zugeführten Mengen

Versuchs-anordnung wie bei Abbildung 11 (1 = Macro-dex, 2 = Rheomacrodex) (nach Arturson (8))

Bei ihm sind 65 % des infundierten Dextrans nach 12 Stunden im Urin aufzufinden, während bei uns, wie schon gesagt, 50 % vorhanden waren. Die Clearancegruppe zwischen 91 und 142 ml/min hatte nach 12 Stunden genau 24,188 g im Urin, nachdem 50 g infundiert worden waren.

- 6) Die Totalclearance von Dextran 40 korreliert noch enger zum Glomerulusfiltrat als die HWZ, weil als zusätzlicher Faktor das Verteilungsvolumen berücksichtigt wird.

Die Dextran 40-Totalclearance ist analog der Eliminations-HWZ bei glomerulären Filtrationsraten unter 10 ml/min auf das Fünffache erhöht. Die Beziehung läßt sich am besten als Potenzfunktion darstellen. Die Dextran 40-Halbwertszeit korreliert zum Serum-Kreatinin noch enger als zum Glomerulusfiltrat. Dies findet zum Teil in der engen Verknüpfung von Glomerulusfiltrat und Serumkreatinin seine Erklärung (Höffler (39)). Ein Rückschluß vom Glomerulusfiltrat auf das Serum-Kreatinin ist annäherungsweise möglich.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Wir infundierten 36 Patienten mit normaler, mittelgradig und stark eingeschränkter Nierenfunktion 500 ml Dextran 40 (Rheomacrodex^R).

Es zeigte sich, daß die Halbwertszeit von Dextran 40 mit fallendem Glomerulusfiltrat zunimmt, und zwar im Sinne einer Potenzfunktion. Das heißt, daß sich erst bei Patienten mit einer Clearance unter 10 (ml/min) eine signifikante Verlängerung der Halbwertszeit ergab.

Patienten mit normaler Nierenfunktion (Glomerulusfiltrat über 90 ml/min) haben eine Eliminationshalbwertszeit von 573 ± 138 Minuten und eine 12 Stunden Recovery im Urin von 50 %. Eine Clearance unter 10 ml/min führt dagegen zur Verlängerung der Halbwertszeit auf das Fünffache (Dextran 40 HWZ = 2591 ± 1022 Minuten) und zum Rückgang der 12 Stunden Urin Recovery auf 4 %.

Im glomerulären Filtrationsbereich zwischen 30 und 142 ml/min haben Eliminations-HWZ und Urinausscheidung im wesentlichen die gleichen Werte.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Aberg, B.,
 W.L. Bloom
 E. Hansson
 Gastro-intestinal
 excretion of Dextran C-14
 Acta physiol. scand.
 52 (1961), S. 188
- 2 Adolson, E.
 W. Crosby
 W. Roeder
 Further studies at a
 hemostatic defect caused
 by intravenous dextran
 J. lab. clin. Med.
 45 (1955), S. 441
- 3 Ahnefeld, F.W.
 M. Halmagyi
 K. Ueberla
 Untersuchungen zur Bewer-
 tung kolloidaler Volumen-
 ersatzmittel
 Anästhesist 14 (1965),
 S. 137
- 4 Ammon, R.
 Das Vorkommen von Dextra-
 nase im menschlichen
 Gewebe
 Enzymologia 25 fasc. 4
 (1963), S. 245
- 5 Appel, W.
 V. Wirmer
 D. Sprengard
 Quantitative Mikrobestim-
 mung von Dextran in Körper-
 flüssigkeiten
 Z. Klin. Chem. u. klin.
 Biochemie 6 fasc. 5
 (1968), S. 453

- 6 Armstrong, J.B.,
 J.A. Downey,
 M.H. Ferguson,
 H.R. Williams A comparison of dextran,
 polyvinylpyrrolidone,
 and isotonic saline infusion
 in the human
 Canad. J. Biochem. 32
 (1954), S. 636
- 7 Arturson, G.
 K. Granath,
 L. Thorén,
 G. Wallenius The renal excretion of
 the low molecular weight
 dextran
 Acta chir. scand. 127
 (1964), S. 543
- 8 Arturson, G.,
 G. Wallenius The renal clearance of
 dextran of different molecular
 sizes in normal humans
 Scand. J. clin. Lab.
 Invest. 16 (1964 b), S. 8
- 9 Ashwin, J.G.,
 L.B. Jaques The effect of phosphorus 32,
 reserpine and stypturon on
 thrombus formation in rats
 Thromb. Diath. haemorrh.
 5 (1961), S. 543
- 10 Atik, M. Acute renal failure, a
 preventable complication
 J. Trauma 6 (1966), S. 701
- 11 Bergström, J.,
 H. Bucht,
 J. Ek,
 B. Josephson
 L. Werkö The effect of intravenous
 infusion of large quantities of
 dextran solution on kidney
 function in man
 Scand. J. clin. Lab. Invest.
 11 (1959), S. 82

- 12 Bernstein, E.F. Methods of measurement of
red blood cell aggregation
Nat. Acad. Sci. (1963),
S. 53
- 13 Bloom, W.L. Intravenous injection of
dextran for the expansion
of plasma volume
Amer. J. Med. 11 (1951 a),
S. 238
- 14 Bloom, W.L.,
D.S. Harmer,
M.F. Bryant
S.S. Brewer Coating of vascular surfaces
and cells
A new concept in prevention
of intravascular thrombosis
Circulation 26 (1962),
S. 690
- 15 Borgström, S.
L.-E. Gelin
B. Zederfeldt The formation of vein
thrombi following tissue
injury
Acta chir. scand. suppl.
247 (1959)
- 16 Bouma, S. Over het bestaan van acute
nier insufficiëntie door
operaties van de aorta
abdominalis distaal van de
nierarteries.
Inauguraldissertation,
Amsterdam (1963), S. 23
- 17 Brewer, D.B. Renal clearances of dextrans
of varying molecular weights
Proc. roy. Soc. Med. 44
(1951), S. 561

- 18 Carbone, J.
 F.W. Furth
 R. Scott
 W.H. Crosby
 A hemostatic defect
 associated with dextran
 infusion
 Prot. Soc. exp. Biol.
 85 (1954), S. 101
- 19 Cora, D.
 S. Debiasis
 A. Maggia
 S. Cortesi
 The circulating blood
 volume as a factor regulating
 salt excretion in man
 Clin. sci. 22 (1962), S. 239
- 20 Cox, E.F.
 C.T. Flotte
 R.W. Buxton
 Dextran in the treatment of
 thrombophlebitis
 Surgery 57 (1965), S. 225
- 21 Ebert, K.H.
 G. Schenk
 R. Scholz
 Untersuchungen über das
 Schicksal von Dextran
 im Organismus von Meer-
 schweinchen
 Z. Klin. Chem. und Klin.
 Biochem. 6 (1968), S. 435
- 22 Ebert, R.V.
 Clinical characteristics
 of American dextran
 Bibl. haemat. fasc. 7 (1958),
 S. 270
- 23 Fiegel, P.
 D. Höffler
 D. Müller
 L. Horbach
 Die 51-Cr-EDTA Totalclearance
 in der klinischen Routine
 In Aktuelle Probleme der
 Dialyseverfahren und der
 Niereninsuffizienz
 IV. Symposion in Innsbruck
 vom 25. - 27. 2. 1971, S. 372

- 24 Fleming, J.W.
W.H. Chargin
W.L. Bloom
Effects of intravenous
administration of dextran
on renal function
Proc. Soc. exp. Biol. 79,
(1952), S. 604
- 25 Giebisch, G.
H.D. Lausen
R.F. Pitts
Renal excretion and Volume
of distribution of various
dextrans
Amer. J. Physiol. 178 (1954),
S. 168
- 26 Gloor, B.
Tierexperimentelle Unter-
suchungen über Morphologie,
Pathologie und funktionelle
Bedeutung der Zuckerspeicher-
niere
Z. ges. exp. Med. 139 (1965),
S. 33
- 27 Goldenberg, M.
R.D. Crane
H. Popper
Effect of intravenous ad-
ministration of dextran,
a macromolecular carbohydrate,
in animals
Amer. J. clin. Path. 17 (1947),
S. 939
- 28 Gray, J.
Metabolism of plasma expanders
studied with carbon-14-la-
beled dextran
Amer. J. Physiol. 174 (1953),
S. 462

- 29 Grönwall, A.
B. Ingelman
Nagra nya Kolloidlösningar
för Infusionändamal
Nord. Med. 21 (1944 a), S. 247
- 30 Grönwall, A.
B. Ingelman
Untersuchungen über Dextran
und sein Verhalten bei
Parenteraler Zufuhr
Acta physiol. scand. 7 (1944 b),
S. 97
- 31 Grönwall, A.
Dextran and its use in
colloidal infusion solutions
Almquist und Wiksell, Uppsalla
(1957), S. 36
- 32 Grönwall, A.
Dextran: Plasma volume ex-
panders-chemistry and bio-
logical activities
Med. postgrad. 4 (1966), S. 1
- 33 Gropper, A.L.
E.W. Cochrell
L.G. Raisz
E.J. Pulaski
A comparison of dextran
and exypolygelatin in the
treatment of hemorrhagic
hypotension
Amer. J. Physiol. 169 (1952),
S. 749
- 34 Groth, C.G.
G. Thorsen
The effect of Rheomacrodex
and Macrodex on factors governing
the flow Properties of the
human blood
Acta chir. scand 130 (1965),
S. 507

- 35 Gruber, U.F. Blutersatz
Springer, Berlin (1967),
S. 51
- 36 Gruber, U.F. Thrombs preventing effect
S.-E. Bergentz of plasma expanders
L.-E. Gelin Scand. J. clin. Lab. Invest.
17 (1965), S. 143
- 37 Hellmann, L. Preliminary report on the
metabolism of C¹⁴ labeled
PVP and dextran
Report to National Research
Council, October 1951,
New York
- 38 Hint, H.C. The flow properties of
erythrocyte suspensions in
isolated rabbits ear;
the effect of erythrocyte
aggregation, hematocrit and
perfusion pressure
Bibl. anat. 4 (1964), S. 112
- 39 Höffler, D. Antibakterielle Therapie
bei Niereninsuffizienz
Beecham Pharma, Mainz
(1971), S. 5
- 40 Howard, J.M. Studies of dextran of
C.T. Teng various molecular seizes
R.K. Loeffler Ann. Surg. 143 (1956), S. 369

- 41 Huguenard, R. Etude clinique du dextran
de bas poids moléculaire
(d.b.p.m.) "Rheoslug-
Rheomacrodex"
Ann. Anaesth. 5 (1964),
S. 767
- 42 Ingelman, B.
K. Siegbahn An electron-microscopic
study of dextran molecules
Ark. Kemi 18 b (1944 a),
S. 1
- 43 Ingelman, B.
K. Siegbahn Dextran and levan molecules
studied with the electron
microscope
Nature (London) 154 (1944 b),
S. 237
- 44 Ingelman, B. The chemistry of dextran
and properties of low
molecular weight and other
dextran preparations
In: Conference on Evaluation
of Low Molecular Weight
Dextran, Washington D.C.
Nat. Acad. Sci. (1963),
S. 2
- 45 Jacobaeus, U. Studies on the effect of
dextran on the coagulation
of blood
Acta med. scand. 157 (1957),
supp. 322

- 46 Klütsch, K. von,
A. Heidland,
H. Kammerer
Nierenfunktion nach Infusion
von niedermolekularem Dex-
tran
Med. Klin. 60 (1965), S. 464
- 47 Koekenberg, L.J.L.
Experimental use of Macro-
dex as a prophylaxis against
postoperative throbo-embolism
Bull. Soc. int.Chir. 21
(1962), S. 501
- 48 Lindner, J.
Morphologie. 14. Tag dtsch.
Ges. Bluttransf., Gießen,
1970
Bibl. haemat. 11 (1971), S. 279
- 49 Long, D.M.
Pharmacology of low molecular
weight dextran and its effect
on clotting and crossmatching
Conf. of Evaluation of Low
Molecular Weight Dextran in
Shock. Washington, D.C.
Nat. Acad. Sci. (1963), S. 26
- 50 Mainardi, L.C.
K. Bhangandada,
J.D. Mack,
C.W. Lillehei
Hemodilution in extracorporeal
circulation
Comparative study of low
molecular weight dextran and
5 percent dextrose
Surgery 56 (1964), S. 349

- 58 Richter, W. Normalizing effect of LMW Dextran fractions on the reduced suspension stability on human erythrocytes in vitro
Acta chir. scand. 131 (1966), S. 1
- 59 Ricketts, C.R. Molecular composition of solutions for intravenous use
L. Lorenz
W.d'A. Maycock
Nature (Lond.) 165 (1950), S. 770
- 60 Rosenfeld, E.L., D.S. Lukomskaya The splitting of dextran and isomaltose by animal tissues
Clin. Chem. Acta 2 (1957), S. 105
- 61 Rozenberg, G.Y. Optimal molecular weight for the blood substitute polyglucin
A.A. From
T.V. Polushina
E.A. Chernysheva
R.I. Lavrova
Fed. Proc. 25 (1966), S. 805
- 62 Schaefer, K., P. Schaefer, P. Koeppe, A. Opitz, D. Höffler Untersuchungen zur Frage der urämischen Osteopathie Störungen der intestinalen Calcium-Resorption in Abhängigkeit von der Nierenfunktion
Dtsch. Med. Wschr. 93 (1968), S. 1.018

- 63 Schmidt, W.,
V. Steinert,
G. Klappach
Experimenteller Beitrag zum therapeutischen Einsatz des Dextrans im Ileus
Pharmazie 21 (1966), S. 304
- 64 Schneider, K.W.
Diskussion
Bibl. haemat. 16 (1963),
S. 104
- 65 Siegenthaler, W.
Klinische Pathophysiologie
Georg Thieme, Stuttgart
(1970), S. 153 - 154
- 66 Smith, M.C.
The dextrans
Amer. J. Hosp. Pharmacy
22 (1965), S. 273
- 67 Spielmann, W.
Serologische und anaphylaktische Eigenschaften des Dextrans
Anästhesist 8 (1959), S. 41
- 68 Thorsen, G.
Dextran-position in therapy in Sweden 1953 and problems
Ann. Chir. Gynec. Fenn. 43
(1954), suppl. 5, S. 445
- 69 Turner, F.P.,
B.C. Buttler,
M.E. Smith,
J. Scudder
Dextran. An experimental plasma substitute
Surg. Gynec. Obstet. 88
(1949), S. 661

- 70 Wallenius, G. The relief of nephrotic
oedema by dextran infusion
Scand. J. clin. lab.
Invest. 2 (1950), S. 228
- 71 Wallenius, G. Renal clearance of dextran
as a measure of glomerulus
permeability
Acta Soc. Med. upsalion
suppl. 4 (1954)
- 72 Wilkinson, A.W. "Reactions" to dextran
D.D. Storey Lancet II (1953), S. 456
- 73 Zimmermann, W.E. Die Beeinflussung der
Nieren- und Hirndurchblu-
tung durch Veränderungen
des Säure-, Basenhaushaltes
im Schock beim schweren
Unfall
Hefte Unfallheilkunde 87
(1966), S. 125

Lebenslauf

Als Sohn des selbständigen Kaufmanns Johannes Kirch und seiner Ehefrau Dr. med. Rosemarie Sommerfeld, gesch. Kirch, geb. Schröder, wurde ich am 4. 7. 1947 in Köln geboren.

Am 1. 4. 1954 wurde ich in Bergisch Gladbach-Gronau eingeschult. Am 1. 4. 1958 wechselte ich auf das Städtische Gymnasium Bergisch Gladbach. Im Oktober 1966 bestand ich am Staatlich-Altsprachlichen Görres-Gymnasium in Koblenz das Abitur.

Danach war ich ein Jahr Soldat bei der Bundeswehr.

Zum Wintersemester 1967/1968 begann ich an der Mainzer Johannes Gutenberg Universität Zahnmedizin zu studieren. Das zahnmedizinische Staatsexamen bestand ich im November 1972.

Nachdem ich seit dem Wintersemester 1970/71 in Medizin zweiteingeschrieben war, bestand ich die ärztliche Vorprüfung 1971 und werde 1974 das Staatsexamen ablegen.

Herrn Professor Dr. D. Höffler, Leiter der Nephrologischen Abteilung der Städtischen Kliniken Darmstadt, möchte ich für die Überlassung des Themas und die Durchsicht der Arbeit herzlich danken.

Herrn Professor Dr. H.P. Wolff, Direktor der I. Medizinischen Klinik der Universitätskliniken Mainz, gilt mein Dank für die Übernahme des Korreferates.

Frau Sprengard und Herrn Dr. Bühler von der Firma Knoll AG, Ludwigshafen, bin ich sehr dankbar für die Anleitung und Hilfe bei der Bestimmung der Rheomacrodexkonzentrationen in ihrem Hause.

Frau Diplom-Mathematikerin Müller aus dem Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universitätskliniken Mainz danke ich für die Berechnung der Dextran 40 Halbwertzeiten und der 51-Cr-EDTA Clearance und die Beratung in statistischen Fragen.

Fräulein Menke, Medizinisch-Technische Assistentin aus dem hämatologischen Labor der I. Medizinischen Universitätsklinik Mainz schulde ich Dank für einen Großteil der 51-Cr-EDTA-Clearancemessungen.

Herrn Dr. Köhler aus der I. Medizinischen Universitätsklinik Mainz bin ich sehr dankbar für seine Ratschläge und Unterstützung bei der Versuchsanordnung und der Durchführung dieser Arbeit.

